FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1919 — THÈSE — N° —

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Camille JOUFFRAY**
Externe des Hôpitaux de Paris

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

# L'Association du Soufre et du Mercure

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX ET CLINIQUES

*Président :* M. M. LETULLE, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (VIe)

1919

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

## PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS |
| Anatomie médico-chirurgicale | CUNEO |
| Physiologie | Ch. RICHET |
| Physique médicale | WEISS |
| Chimie organique et Chimie générale | DESGREZ |
| Bactériologie | BEZANÇON |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | BRUMPT |
| Pathologie et Thérapeutique générales | N... |
| Pathologie médicale | VAQUEZ |
| Pathologie chirurgicale | GOSSET |
| Anatomie pathologique | LETULLE |
| Histologie | PRENANT |
| Opérations et appareils | DUVAL |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET |
| Thérapeutique | P. CARNOT |
| Hygiène | Léon BERNARD |
| Médecine légale | BALTHAZARD |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MENETRIER |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER |
| Clinique médicale | ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD |
| Hygiène et clinique de la 1re enfance | MARFAN |
| Clinique des maladies des enfants | HUTINEL |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | DUPRÉ |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSELME |
| Clinique des maladies du système nerveux | Pierre MARIE |
| Clinique des maladies contagieuses | TEISSIER |
| Clinique chirurgicale | DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN |
| Clinique ophtalmologique | De LAPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires | LEGUEU |
| Clinique d'accouchements | BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE |
| Clinique chirurgicale infantile | BROCA |
| Clinique thérapeutique | Albert ROBIN |
| Clinique oto-rhino-laryngologie | SEBILEAU |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM. | | | |
|---|---|---|---|
| ALGLAVE | JEANNIN | LERI | RICHAUD |
| BRANCA | JOUSSET (A.) | LOEPER | ROUSSY |
| CAMUS | LABBE (H.) | MOCQUOT | ROUVIERE |
| CASTAIGNE | LAIGNEL-LAVASTINE | MULON | SCHWARTZ(A.) |
| CHAMPY | LANGLOIS | NOBECOURT | SICARD |
| CHEVASSU | LECENE | OKINCZYC | TANON |
| DESMAREST | LEMIERRE | OMBREDANNE | TERRIEN |
| GOUGEROT | LENORMANT | RATHERY | TIFFENEAU |
| GREGOIRE | LEQUEUX | RETTERER | VILLARET |
| GUENIOT | LEREBOULLET | RIBIERRE | ZIMMERN |
| GUILLAIN | | | |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A NOS PARENTS

*A qui vont notre reconnaissance et notre affection.*

A NOS CHERS AMIS

ET A LA MÉMOIRE DES PARENTS

ET AMIS QUI NE SONT PLUS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur MAURICE LETULLE

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous le remercions infiniment de la confiance et de l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner pendant les trois années durant lesquelles nous avons fait fonction d'interne dans son service de l'hôpital Boucicaut et nous l'assurons de toute notre gratitude.*

A NOS MAITRES ACTUELS

M. le Docteur LOUIS GUINON

Médecin de l'Hôpital Bretonneau
Officier de la Légion d'honneur

et

M. le Docteur FERNAND LEMAITRE

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

*En témoignage de notre vive reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.*

A M. le Professeur MAURICE LŒPER

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui montra toujours à notre égard la plus grande bienveillance.*

A M. le Professeur H. BUSQUET

A M. le Docteur DUPLAN

*Qui tous deux ont bien voulu s'intéresser à nous avec sollicitude.*

A M. le Docteur BERGERON

Chef du Laboratoire central de l'Hôpital Boucicaut.

*Que nous remercions pour tous les résultats de laboratoire qu'il a bien voulu nous donner.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

*Stage*

MM. les Docteurs BARIÉ, PICQUÉ (*in memoriam*) BAUDET, Professeur agrégé GRÉGOIRE, Docteur CLAISSE.

*Externat*

M. le Professeur AUGUSTE BROCA
M. le Professeur Maurice LETULLE
Professeur agrégé LEPAGE (*In memoriam*)
Docteurs RUDAUX, GUINON, LEMAITRE

*Remplacement d'interne*

Service de M. le professeur LETULLE

A MM. le Professeur agrégé CHEVASSU, Dr VIVIEN, Dr CHOUQUET, Dr APARD, Dr CHABERT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

# L'Association du Soufre et du Mercure

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX ET CLINIQUES

## I

Au cours des trois années pendant lesquelles nous avons fait fonction d'interne dans le service de notre vénéré maître, M. le professeur Letulle, et après les travaux que M. le professeur agrégé Lœper a faits en collaboration avec MM. Bergeron et Vahram sur le soufre-mercure colloïdal dans le rhumastime chronique, évoluant si souvent sur un terrain syphilitique, puis dans la syphilis elle-même, nous avons été amené à employer, nous aussi, cette nouvelle association, contre toutes les manifestations syphilitiques que nous avons rencontrées dans le service.

Nous nous proposons d'apporter ici, dans ce travail, les résultats de nos observations. Si les circonstances ne nous permettent pas de leur donner tout le développement que nous aurions désiré, nos juges voudront bien nous en excuser, car ce mémoire aura, du moins, pour lui de n'avoir pas été emprunté, hâtivement, pour les besoins du moment et de reposer sur des observations prises par nous et concernant des malades traités par nous.

## II

Les médicaments colloïdaux agissent tous, sans doute, par le même mécanisme. Suivant Duplan (1). cette action générale serait due à la phagocytose des particules colloïdales, qui détermineraient la leucolyse des globules phagocytés, phénomène qu'il explique à l'aide de la cryoscopie, à propos de l'or colloïdal, et qui est rapporté dans la thèse de Mme Chauveau (2). Cette leucolyse des globules entraînerait la dissémination dans l'organisme des substances antitoxiques qu'ils contiennent. D'autres auteurs croient que les métaux colloïdaux n'agissent pas en tant que corps spécifiques, mais en tant que matière métallique à l'état radiant. Quoi qu'il en soit il est sans contredit que certaines substances jouissent dans des affections déterminées d'une véritable action spécifique, il était, donc, logique de tenter de les administrer sous la forme colloïdale et d'escompter ainsi un renforcement de leur pouvoir curatif.

On connaît les excellents résultats obtenus, dans le paludisme, avec la quinine colloïdale, en injec-

---

1. Duplan, *les Colloïdes et la Colloïdothérapie (Rev. int. Méd. et de Chir.*, 1917, n° 4).

2. Chauveau, *Sur l'emploi de l'or colloïdal dans les septicémies*. Thèse Paris, 1918.

tions intraveineuses ; les succès du soufre dans le rhumatisme aigu ne se comptent plus ; et le mercure colloïdal a rendu aussi de grands services.

Stodel, qui l'a bien étudié, dit, notamment dans sa thèse, qu'il est très efficace dans la syphilis ulcéreuse et dans la céphalée d'origine syphilitique, qu'il ne donne jamais de gingivite, et, que, d'après ses expériences, une même quantité de mercure mortelle sous la forme de biiodure ne l'est pas sous la forme colloïdale. Joltrain, qui a repris cette étude, a employé, de préférence, la voie intraveineuse. Il signale, lui aussi, qu'on peut l'injecter, sans risque, à de plus fortes doses que les sels solubles, et, que dans certains cas graves il est possible d'obtenir un résultat plus rapide.

MM. Lœper, Bergeron et Vahram, ayant eux, fréqu mment constaté la coexistence de la syphilis avec une foule de rhumatismes déformants ou de formes bâtardes, eurent « l'idée d'associer le soufre et le « mercure pensant que, ainsi qu'il se produit dans les « stations sulfureuses, l'efficacité du mercure serait « notablement accrue, et, que le soufre, médicament « efficace des jointures, viendrait ajouter son action « à celle du médicament spécifique : le mercure ».

Avec le sirop de Gibert, un sirop de Gibert un peu modifié, puis avec le biiodure, ils n'obtinrent pas tous les succès désirés, et, c'est alors qu'ils employèrent le soufre-mercure colloïdal qui devait donner, quelques mois plus tard, dans la syphilis elle-même, de très bons résultats.

En réalité, la nouveauté de cette association ne réside que dans la forme du médicament et son mode d'administration, car l'association du soufre et du mercure dans le traitement de la syphilis est connu depuis fort longtemps.

On sait que les médecins arabes ont été les premiers à oser employer le mercure, extérieurement, contre les poux et la « galle », et, que Roger de Parme, en 1250, semble avoir été, lui, le premier à utiliser, en Europe, l'onguent sarasin. On croit pouvoir préciser, en outre, que c'est à Jean de Vigo, et à Jean Béranger de Carpi que reviendrait l'honneur de l'avoir essayé dans la vérole. On prétend même que ce dernier l'employa pour la première fois quand il se trouvait dans l'armée de Charles VIII au siège de Naples. Mais, en ce qui concerne le soufre-mercure, on est moins renseigné, quoiqu'il y ait tout lieu de penser qu'il date, à peu près, de cette époque, car, dès ce moment, « chymistes et alchymistes trouvè-« rent un grand nombre de remèdes chimiques ». En 1754 nous le trouvons signalé sous le nom d' « æthiops minéral commun » comme une des meilleures préparations mercurielles dans le *Traité des maladies vénériennes*, traduit du latin de M. Astruc, médecin consultant du roi, professeur en médecine au collège de France, et édité chez Guillaume Cavelier. Nous le trouvons, encore, relaté dans le *Dictionnaire de Chirurgie*, édité par Lacombe en 1766.

On peut donc dire que presque depuis l'apparition

de la vérole on a eu plus ou moins recours contre elle, à l'association du soufre et du mercure, sinon, en employant toujours un médicament renfermant les deux substances, du moins, en utilisant les eaux sulfureuses qui, comme chacun le sait, sont un adjuvant précieux dans le traitement mercuriel, soit pour faciliter l'utilisation ou l'élimination du mercure, soit encore pour extérioriser une syphilis mal éteinte ; et, que, malgré l'ancienneté de leur emploi, le mercure et le soufre ont conservé toute leur valeur thérapeutique, puisque, il y a quelques années encore, le professeur Gaucher a pu dire dans une de ses leçons qu' « au moment où certains médecins » essayaient « de trouver de nouveaux remèdes, l'arsenal thérapeutique se » réduisait « à un médicament capital, et, réellement spécifique ; le mercure ; un médicament accessoire, l'iodure de potassium et un médicament adjuvant, agent utilisateur et éliminateur du mercure, le soufre » (1).

1. E. Joltrain, *Ann. des Mal. vén.*, janvier 1910.

## III

Il y a différentes façons d'unir le soufre au mercure. L'æthiops minéral, qui semble être la première association sulfo-mercurielle, se prépare — suivant *le Traité des maladies vénériennes* de M. Astruc édité en 1754 — « en broyant le mercure avec le « soufre, dans un mortier de marbre, ou, ce qui « vaut mieux en le mêlant avec le soufre fondu ». « La dose en est depuis quinze grains jusqu'à trente». D'autre part, *le Dictionnaire de Chymie* » édité chez Lacombe en 1766, contient, lui, tout un article sur l'action du soufre sur le mercure :

« Le soufre a beaucoup d'action sur le mercure ; « si l'on triture, ensemble, ces deux substances, on « s'aperçoit que le mercure se divise facilement ; « que ses molécules se distribuent entre celles du « soufre et y adhèrent ; que le mélange prend une « couleur de plus en plus brune et noirâtre, signe « certain de la grande division du mercure ; qu'en « un mot cette matière métallique disparaît entière- « ment, parce qu'elle s'éteint et s'incorpore absolu- « ment avec le soufre. Lorsque le soufre a ainsi « absorbé toute la quantité de mercure qu'il est ca- « pable de prendre par ce moyen, ce mélange porte

« le nom d'æthiops minéral, à cause de sa couleur « noire. On peut faire la même combinaison par la « fusion, c'est-à-dire, en mêlant la quantité convenable de mercure dans du soufre fondu : ces deux « substances s'unissent, alors, l'une à l'autre, à peu « près, comme par la trituration, et forment, de « même, un composé noirâtre, qui porte aussi le « nom d'æthiops fait par le feu. De cette manière « l'union du soufre et du mercure se fait beaucoup « plus promptement. Elle est même, peut-être, un « peu plus intime... »

« Dans ces préparations il se passe quelque chose « d'assez semblable à ce qui a lieu dans la préparation des onguents, combinaisons du mercure avec « les matières grasses et huileuses. »

Si nous consultons *le Cours de chymie* de Lemery annoté par Baron, et édité, en 1756, par d'Houry, nous trouvons ce qui suit à l'article : æthiops minéral :

« C'est un alliage de mercure et de soufre qui tire « son étymologie de ce qu'il est minéral, et, noir, « comme un éthiopien. Mettez en fusion sur le feu la « quantité qu'il vous plaira de soufre, dans un pot « de terre qui résiste au feu, et qui ne soit point « vernissé ; mêlez-y peu à peu avec une spatule de « fer un égal poids de vif argent revivifié du cinnabre ; mettez le feu au mélange ; quand le soufre « sera brûlé, il vous restera une masse noire, friable ; « pesante. Laissez la refroidir ; séparez-la du pot et « la gardez ; c'est l'æthiops minéral. La dose en est

« depuis huit grains et jusqu'à deux scrupules »...

« On fait, encore, l'æthiops minéral sans feu, en « se contentant de mêler exactement dans un mor- « tié de marbre ou de pierre deux parties de mer- « cure crud, avec trois parties de fleur de soufre ; le « mélange doit avoir une couleur jaune verdâtre »...

Et Baron ajoute :

« Cette manière de faire l'æthiops minéral est « préférable à celle où l'on emploie le feu en ce qu'elle « est plus simple, et, que le mélange du soufre et du « mercure y est, tout aussi exact que s'il avait été « fait par le moyen du feu, qui ne sert à rien pour « augmenter les points de contact des particules du « soufre et de celles du mercure. La seule différence « qu'il y ait entre ces deux méthodes est que dans « celle de la trituration toute la quantité de soufre « que l'on a employée reste dans l'æthiops, et, qu'il « peut arriver que cette quantité excède, de beau- « coup, celle qu'il faut pour éteindre le mercure ; « au contraire, dans la méthode par le feu, il ne reste « de soufre uni au mercure qu'à peu près la quan- « tité qu'il faut pour lui faire perdre sa fluidité, et le « faire paraître sous une forme solide ou pulvéru- « lente ; l'excédent du soufre se dissipe entièrement « par la combustion. Dans l'un et dans l'autre « æthiops, il n'y a jamais qu'une juxtaposition des « particules du mercure et de celles du soufre ; dans « l'un ou dans l'autre, la cohérence de ces différentes « parties est égale ; mais dans l'æthiops fait avec le « feu, il y a une plus grande proportion de mercure,

« et dans celui qui est fait sans feu, le soufre est en « plus grande proportion. D'ailleurs ces deux prépa- « rations sont, également, insipides et insolubles, et, « par conséquent n'ont pas plus de vertus l'une que « l'autre. »

Au point de vue chimique, de l'action du soufre sur le mercure résulte du sulfure de mercure amorphe noir dont la formule est identique à celle du sulfure rouge plus particulièrement désigné sous le nom de cinabre. Le vermillon est une variété de cinabre ; le cinabre imparfaitement broyé laisse à sa masse un reflet brun, qui disparaît, sous l'influence d'une porphyrisation prolongée, en donnant une couleur rouge extrêmement vive.

Spring, qui a bien étudié ce sulfure noir, le différencie nettement (1) du cinabre rouge ; ce qui est aussi l'opinion de Seguin (2), bien que Fourcroy et Thénard (3) aient observé que ces deux corps se comportent de la même manière vis-à-vis des réactifs. M. Berthelot considère qu'il contient de l'oxygène et par conséquent un oxyde de mercure.

Moore (4) a déterminé un sulfure noir naturel (métacinabrite) dans des échantillons provenant de Californie.

Seguin, s'en rapportant aux anciennes formules,

---

1. Spring, *Bull. de l'Acad. des Sciences et belles-lettres de Belgique*. Bruxelles 1894. S. 3, t. XXVIII, p. 238.
2. Seguin, *Ann. de Chimie* ; Paris, t. LXL ; p. 268. Année 1814.
3. Fourcroy et Thénard, *J. Ecole Polytechnique*, t. VI, p. 339.
4. Moore, *Journal für praktische Chemie*. Leipzig. S. 2 ; t. II, p. 319. Année 1870.

prépare le sulfure noir amorphe en chauffant modérément à l' « abri de l'air » du soufre et du mercure. La précaution « à l'abri de l'air », constitue, évidemment, une variante sensible du procédé qui consistait à brûler le soufre. Au reste, en chauffant modérément le mélange au contact de l'air on obtient, identiquement, le même résultat. Il faut simplement prendre quelques précautions pour que le soufre ne s'enflamme pas.

Fickentscher (1) recommande de pousser jusqu'à un commencement de sublimation, et de procéder, alors, à un refroidissement rapide.

Mitscherlich (2) reprend le procédé par trituration. Il ajoute un moyen de vérification ; il faut broyer jusqu'à ce que le mélange ne cède plus rien à l'acide azotique.

André (3), dans le *Traité de chimie de Moissan*, à l'article « Mercure », relate les différents travaux sans apporter aucune idée personnelle, mais Lefort et Thibault (4) ont montré un sulfure de mercure obtenu par l'action d'un excès de sulfure alcalin sur une solution de sulfure mercurique. Ce sulfure reste en suspension dans une émulsion concentrée de

---

1. Fickentscher, *Repertorium für die Pharmacie*. Nüremberg, t. XXXIII ; p. 429. Année 1830.

2. Mitscherlich, *An. der Physik und chemie ; heransgegeben von J. C. Pogerdorf*. Leipzig, t. XVI, p. 352. Année 1829.

3. André, *Traité de Chimie de Moissau*. Article « Mercure » Masson, Paris, 1916, t. V, p. 306.

4. Lefort et Thibault (*J. de Pharmacie et de Chimie*. Paris, S. 5 ; p. 169. Année 1882.

gomme arabique. La préparation colloïdale se trouve ainsi réalisée.

Nous avons utilisé la même préparation que MM. Lœper, Bergeron et Vahram. Du soufre et du mercure sont intimement combinés ; on obtient, ainsi, un produit pulvérulent noir qui reste en suspension dans l'eau froide, en présence d'un colloïde organique quelconque, gélatine, albumine, gomme, etc... Dans les ampoules dont nous nous sommes servi, le soufre-mercure a une solution de gomme comme excipient. Ces ampoules sont faites de telle sorte qu'elles renferment, par centimètre cube, une quantité de mercure et de soufre correspondant, respectivement, à un milligramme et à un quart de milligramme. Proportions analogues à celles de la formule de l'ancien æthiops minéral fait par le feu.

Par transparence cette pseudo-solution est grisâtre ; vue à l'ultra-microscope elle montre une infinité de petits grains animés de mouvements browniens. A la longue, il arrive que cette pseudo-solution dépose, quelque peu, dans la partie déclive de l'ampoule. Il suffit d'agiter l'ampoule pour remettre tous les corpuscules en suspension. Le médicament a conservé toute son action.

En terminant ce chapitre de pharmacologie nous remercions, infiniment, M. le Dr Duplan pour tous les renseignements et les précisions qu'il a bien voulu nous donner.

## IV

Sous la haute et bienveillante direction de M. le professeur H. Busquet, que nous prions de trouver, ici, l'expression de nos remerciements, il nous a été permis de réaliser un certain nombre d'expériences.

### Toxicité.

Des injections intraveineuses faites au chien, et au lapin, il résulte que le chien supporte jusqu'à 1 centimètre cube par kilog. d'animal ; quant au lapin, il supporte jusqu'à 2 centimètres cubes par kilog.

Lorsque les injections sont faites par la voie intramusculaire, ces doses peuvent être très augmentées. De ces expériences, on peut conclure qu'au point de vue pratique le médicament n'est pas toxique pour l'homme, à qui l'on n'injecte, dans un but thérapeutique, que des doses infinitésimales, en comparaison de celles utilisées dans l'expérimentation.

### Action circulatoire.

Chez le lapin, nous avons eu recours, pour étudier l'action cardiaque, à la méthode du cœur isolé

maintenu en survie par une circulation coronaire. Nous avons irrigué comparativement l'organe avec la solution de Ringer-Locke pure et avec cette même solution additionnée de 1 centimètre cube de soufre-mercure colloïdal par litre. L'effet obtenu est nul ou légèrement cardiotonique, le ventricule semblant, parfois, se contracter avec un peu plus d'énergie.

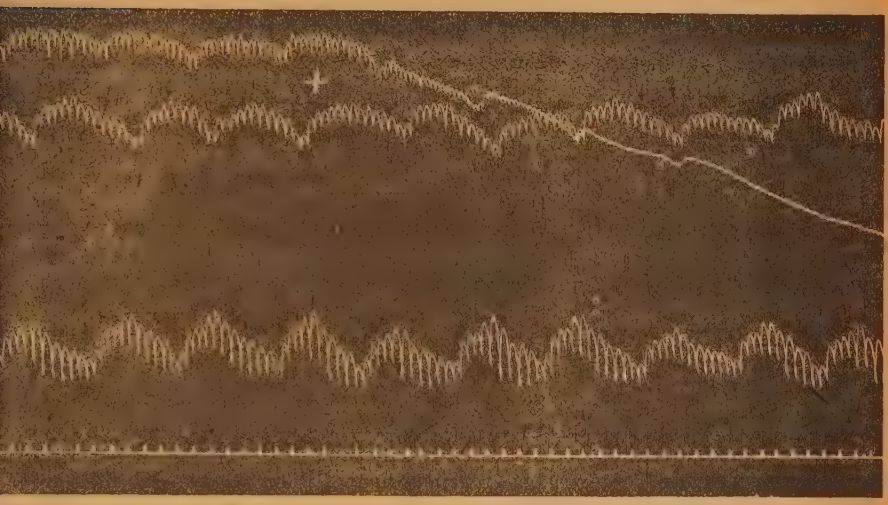


FIG. 1

Action d'une forte dose de: soufre-mercure colloïdal chez le Chien
En + injection intra-veineuse de un dixième de centimètre cube par kilogramme d'Animal.
*a*) Abaissement immédiat de la pression artérielle (1re ligne).
*b*) Action cardiotonique secondaire (2me et 3me ligne).
Ligne inférieure, temps en secondes.

Chez le chien, dont la carotide a été reliée au kymographion de Ludwig, l'injection de 1/10 de centimètre cube par kilogramme d'animal détermine un abaissement brusque de la pression artérielle, ainsi que le montre le tracé n° 1, mais au bout de quelques

minutes cette pression, non seulement se rétablit, mais acquiert un niveau plus élevé par suite d'une action cardiotonique secondaire produite par le médicament. Nous devons souligner que, chez l'homme, les doses thérapeutiques sont beaucoup plus faibles, et, on ne remarque, généralement, pas cette action hypotensive immédiate. Par contre, chez l'une de nos malades (observation XXXII) hémiplégique albuminurique avec Wassermann positif (néphrite spécifique probable) chez qui la pression était de 27 centimètres et 13 centimètres au début du traitement nous avons noté un abaissement progressif de la pression, qui au bout d'un mois était de 14 centimètres et de 8 centimètres.

Cette baisse brusque de la pression artérielle peut, d'ailleurs, être totalement supprimée, comme le montre très bien le tracé n° II par injection préalable d'une dose infinitésimale du médicament. Dans le cas qui nous concerne (fig. II) nous avons fait en + une première injection intraveineuse de 1/100 de centimètre cube par kilogramme d'animal, puis trente minutes plus tard en ++ nous avons fait une nouvelle injection de 1/10 de centimètre cube par kilogramme, dose qui, dans le premier cas avait amené un abaissement si marqué de la pression, et qui dans cette expérience n'a produit aucun effet hypotenseur. Ce phénomène d'immunisation rapide, désigné sous le nom de tachyphylaxie, a été particulièrement mise en valeur par le professeur H. Busquet, qui a mon-

tré tout le rôle que l'on pouvait en tirer en thérapeutique (1).

Des expériences ont été faites, aussi, pour déceler l'action du médicament sur les vaisseaux. A faible dose, il n'y a aucune modification. Dans une pre-

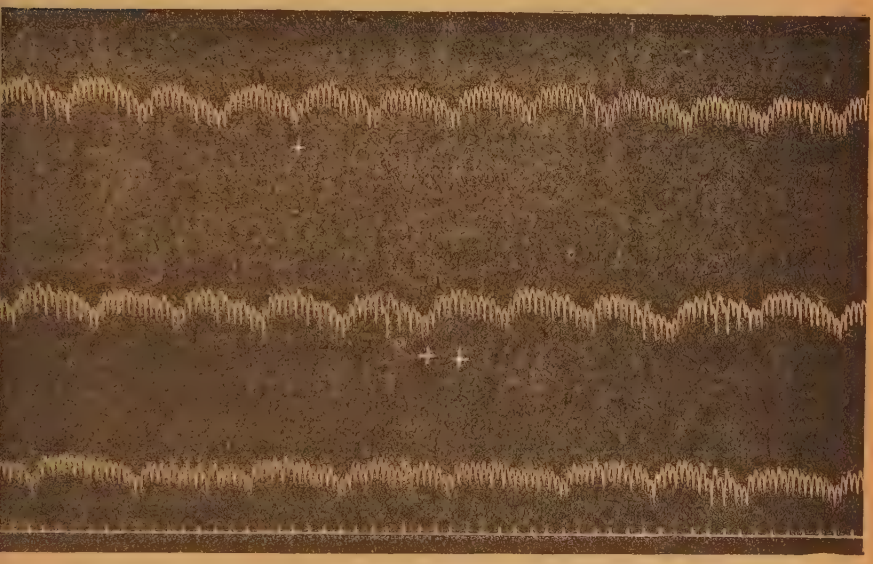


Fig. II

Suppression de l'abaissement immédiat de la pression artérielle chez le chien tachyphylactisé.
En + injection intraveineuse de 1/100 de centimètre cube de soufre-mercure colloïdal par kilogramme d'animal.
En ++ injection intra-veineuse de 1/10 de centimètre cube.

mière expérience, le pénis d'un chien de onze kilogrammes est placé dans un pléthysmographe, lui-même relié à un appareil enregistreur. Une injection

1. H. Busquet, *la Tachyphylaxie et son rôle en thérapeutique* (*Presse médicale*, 22 oct. 1917).

de 1/4 de centimètre cube ne permet d'enregistrer aucune variation. Il en est de même dans une deuxième expérience pléthysmographique faite sur le rein d'un chien placé dans un oncographe.

Nous n'avons pas, non plus, constaté de modifications sur la coagulabilité du sang.

## Autres actions.

L'action sur l'appareil respiratoire a été aussi étudiée. Elle est nulle.

De toutes les sécrétions, la sécrétion biliaire est la seule à être influencée. Elle est nettement activée, chez le chien, comme nous avons pu nous en rendre compte après introduction d'une canule dans le canal cholédoque. Quant au système neuro-musculaire il n'est nullement influencé.

L'action sur la peau, en application locale, est nulle. Toutefois l'injection sous-cutanée amène une légère irritation et est quelque peu douloureuse.

## V

C'est en 1916 que MM. Lœper, Bergeron et Vahram (1) ont signalé à propos de traitements de rhumatismes chroniques évoluant chez des syphilitiques, les bons effets de la médication sulfo-mercurielle colloïdale. Alors que leurs malades n'avaient éprouvé aucune amélioration par les traitements classiques, ils obtinrent par cette médication sur vingt cas traités, dix-sept améliorations, dont cinq guérisons complètes, et cela, après deux ou trois séries de 10 injections intraveineuses. Les épaississements péri-articulaires se dissipèrent, rapidement, ou s'atténuèrent, et les phénomènes douloureux s'amendèrent. Dès cette époque ces auteurs rapportent que la médication est fort bien tolérée, qu' « elle paraît avoir une action cardiotonique, ne provoquant pas d'hypertension marquée, point d'albuminurie ». Il est intéressant de signaler que cette action favorable du soufre-mercure sur le rhumatisme est connue depuis longtemps puisque Lemery dans son Cours en 1756 disait à propos de l'æthiops minéral :

---

1. Lœper, Bergeron et Vahram, *Syphilis et rhumatismes. La médication sulfo-hydrargyrique (Bull. et mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, Paris 1916. 3e s. (32e année), p. 1091 et *Progrès médical de Paris*, 1916, n° 14, p. 117).

« Il est propre pour l'asthme, pour l'épilepsie, *pour les rhumatismes*, pour les maladies vénériennes, pour les scrofules ou les écrouelles ; il agit principalement par la transpiration et rarement par la salivation ; la dose en est depuis huit grains jusqu'à deux scrupules. »

Dans un autre travail (1) MM. Lœper, Bergeron et Vahram publièrent une étude de l'action du soufre-mercure dans le traitement de la syphilis. Après avoir expliqué comment ils avaient été amenés à adjoindre le soufre au mercure, ils conclurent que le « soufre accroît la tolérance des malades au mercure, et élargit, notablement, les limites de l'intoxication ». « Certains sujets » qui présentaient « de la stomatite, des troubles intestinaux et même des vomissements, de la mucorrhée, avec 1 centigramme de biiodure ou de cyanure supportèrent grâce à une injection quotidienne de soufre, sans aucun trouble appréciable ou comparable, une dose égale ou supérieure ». Ces résultats sont pour eux la justification de « l'association à la thérapeutique mercurielle, d'une thérapeutique sulfureuse intraveineuse ou intramusculaire ». Nous nous faisons un devoir de relater les résultats de ces auteurs avant de donner nos observations personnelles.

Ils ont pratiqué 2.000 injections dont 500 intraveineuses et 1.500 intramusculaires.

1. Lœper, Bergeron et Vahram, *l'Association du soufre et du mercure dans le traitement de la syphilis* (Com. Soc. méd. des Hôpitaux. Séance du 26 janvier 1917 et *Progrès médical*, n° 4, 1917).

« L'injection intraveineuse est la plus active », « infiniment plus efficace, et plus rapidement efficace, que l'injection intramusculaire. »

« Elle peut, à ses débuts, provoquer des réactions congestives et fébriles, de l'agitation, du malaise, et de la céphalée, comme toute injection de soufre pur, mais moindre, cependant, qu'elle ». « Chez les sujets sensibles, la voie intramusculaire peut être suffisante bien qu'elle ne possède une valeur curative, ni aussi grande, ni aussi rapide. Elle est peu douloureuse, provoque un minimum de réaction générale, et ne détermine que des nodosités minimes ou transitoires. »

« Chez le syphilitique, la leucocytose médicamenteuse est modifiée dans sa quantité et dans sa qualité par l'état globulaire antérieur du sujet. C'est ainsi qu'elle peut être nulle ou à peine esquissée chez le syphilitique aigu et se traduire seulement par un accroissement du nombre des mononucléaires, des éosinophiles et des myélocytes. »

« Chez l'homme sain, le soufre-mercure a peu d'influence sur les hématies ; chez le syphilitique, en période virulente, au contraire, il provoque une élévation du chiffre des hématies et même une légère réaction normoblastique ».

« La tension sanguine s'élève chez tous les sujets », mais « un léger abaissement peut précéder cette élévation ». Ces dernières constatations sont bien conformes aux phénomènes expérimentaux que nous avons signalés.

Par quelques résultats chimiques et biologiques, MM. Lœper, Bergeron et Vahram montrent encore l'action excitante du soufre-mercure sur la nutrition générale. Il y a un accroissement du taux de l'urée dans le sang et dans les urines. L'élimination de l'acide urique et du phosphore est aussi augmentée.

Au point de vue clinique :

« De façon générale le résultat fut très bon dans 80 o/o des cas, assez bon dans 10, médiocre ou nul dans les autres. « Le nombre des guérisons est de 95 o/o des lésions cutanées et muqueuses secondaires ; de 68 o/o des lésions gommeuses et viscérales ; de 50 o/o seulement des leucoplasies et des lésions nerveuses. »

« Le pourcentage des guérisons par la voie intraveineuse est de 95 o/o ; de 76 o/o seulement par la voie intramusculaire. Elle est quelquefois très rapide. Dans 1 o/o des cas il suffit de 3 piqûres, dans 2 o/o de 4, dans 3 o/o de 5, dans 6 o/o de 7, dans 50 o/o de 8 pour obtenir une amélioration très nettement appréciable ; 50 o/o des cas guérissent à la dixième injection, 10 o/o nécessitent 15 ou 20 injections ; 3 o/o seulement en exigent 30 et 40 ». Des lésions cutanées qui avaient résisté à 10 injections intramusculaires ont été guéries par 7 nouvelles injections intraveineuses. Tous ces résultats sont attestés par l'étude de la réaction de Wassermann qui chez certains de leurs malades a pu se maintenir négative plusieurs mois après la cessation de leur traitement.

Leurs conclusions résumées, sont :

1° Il y a accroissement de la tolérance des sujets vis-à-vis des doses élevées de mercure ;

2° Il y a amélioration très générale des accidents syphilitiques « plus rapide et plus radicale que celle que détermine les composés mercuriels employés seuls », « particulièrement marquée dans les déterminations muqueuses rebelles, les lésions cornéennes, les leucoplasies, les artérites syphilitiques », « les lésions rénales qui supportent souvent mal le mercure et les arsenicaux » ;

3° L'efficacité du médicament est démontrée par la clinique et par la biologie « puisque la réaction de Wassermann s'atténue et disparaît dans la grande majorité des cas, tandis que régressent les localisations muqueuses ou viscérales ».

Personnellement, imprégné de cette idée que la clinique est bien souvent en défaut pour dépister la syphilis, et que, fréquemment, les affections les plus banales ont, sans que l'on s'en doute, un rapport, quelquefois, étroit avec cette infection, de plus en plus fréquente depuis la guerre surtout, nous avons pensé, qu'au point de vue documentaire, faisant en quelque sorte abstraction de tout amour-propre de clinicien, il était intéressant d'avoir recours au laboratoire pour obtenir un diagnostic sûr, et la certitude que l'affection traitée n'évoluait pas sur un terrain syphilitique.

Certains médecins, d'ailleurs, n'ont-ils pas l'habitude lorsque le traitement classique échoue, d'instituer parfois parallèlement à lui un traitement anti-

syphilitique ? Et souvent en agissant ainsi au hasard ils obtiennent d'excellents résultats ! On ne s'étonnera, donc point, que tout en nous défendant de voir partout la syphilis, nous ayons eu l'idée de faire faire, systématiquement, la réaction de Bordet-Wassermann pour chaque « entrant » du service. Cette manière d'agir, — exception faite pour certains états fébriles, comme la pneumonie, par exemple, qui nous a donné souvent un Wassermann ultra-positif sans que le traitement antispécifique n'ait jamais eu sur lui une influence quelconque, — nous a conduit à bien des surprises, ainsi qu'on pourra s'en rendre compte à la lecture des observations que nous donnons au chapitre suivant.

Maintes fois, à propos d'une maladie quelconque, que l'on n'a pas coutume de classer parmi les affections ayant une origine syphilitique, nous avons trouvé une réaction de Bordet-Wasserman ultra-positive sans que l'examen le plus minutieux ait pu nous faire découvrir un signe probant de syphilis. Et ce qui prouve bien qu'il ne s'agit là d'aucune erreur d'interprétation c'est que le traitement appliqué a amené, immédiatement, une rétrocession des symptômes, comme lorsque la syphilis ne fait aucun doute.

Dans tous ces nombreux cas et ceux où la syphilis est indéniable nous avons fait appel — pour le traitement — au soufre-mercure colloïdal en injections intraveineuses ou intramusculaires. Les injections intraveineuses sont plus actives et donnent des résultats rapidement.

En général, lorsqu'elles sont faites à doses élevées d'emblée, 1 centimètre cube ou 2 centimètres cubes, doses auxquelles on doit avoir recours dans les cas urgents, elles provoquent une réaction assez vive avec frisson, élévation thermique, céphalée, réaction qui survient de un quart d'heure à trois quarts d'heure après l'injection et qui ne nous a jamais donné le moindre ennui. Il suffit d'avertir le malade de ce qui va se produire et le plus souvent il supporte son frisson parfaitement.

Lorsqu'il ne s'agit pas d'accidents syphilitiques graves, qui nécessitent l'injection de fortes doses, il est facile d'éviter cette réaction. Il suffit de débuter par de petites doses, 1/8 de centimètre cube, par exemple, et d'augmenter de 2/10 de centimètre cube à chaque injection. On arrive, ainsi, à injecter 2 centimètres cubes plusieurs jours de suite même sans provoquer le moindre malaise. Cela conformément au phénomène de tachyphylaxie dont avons parlé dans un chapitre précédent. Nous devons, d'ailleurs, ajouter que l'apparition de la réaction dépend beaucoup des malades eux-mêmes. Certains sujets, assez rares, n'accusent aucun malaise, même après l'injection de hautes doses d'emblée. Les injections intraveineuses, même faites par une main encore inexpérimentée, ne risquent point de provoquer des escarres comme cela se produit avec la cyanure de mercure lorsque une goutte du liquide se répand dans le tissu cellulaire périveineux. Il en résulte, seulement, une légère douleur qui disparaît après

l'application d'une compresse humide chaude.

L'injection de soufre mercure colloïdal peut encore se faire par la voie intramusculaire ; son action est, alors, plus lente, mais il n'y a aucune réaction à craindre même à forte dose. Cette injection est indolore ce qui lui donne, avec une efficacité, au moins identique, une grosse supériorité même sur le biiodure, qui en plus de la douleur, cause des indurations ou des nodosités très gênantes.

* * *

Si l'on a soin à différents stades du traitement de pratiquer la réaction de Bordet-Wassermann, on s'aperçoit qu'en général elle devient négative après un nombre de piqûres plus ou moins restreint ; plus rapidement, lorsqu'elles sont faites intraveineuses (quelquefois 3 ou 4 suffisent) ; moins vite, par la voie intramusculaire, de 10 à 15, environ, peuvent être nécessaires ! Si pour une cause quelconque le traitement n'est pas continué, et qu'après un certain nombre de mois, il vous soit donné de revoir votre malade, et de faire un nouvel examen de sang, on constate, souvent, que le Wassermann s'est maintenu négatif.

D'autres fois, de négative ou faiblement positive la réaction, sous l'influence du traitement devient très rapidement ultra-positive pour devenir par la suite tout à fait négative. C'est ce que l'on appelle la « Réactivation » de la réaction de Wassermann. Cette

méthode de réactivation rapide au moyen du soufre-mercure colloïdal a fait en 1917, de la part du Dr André Bergeron et de nous, l'objet d'une publication (1).

Ces constatations n'auraient qu'une importance toute relative, si elles ne correspondaient, au point de vue clinique, à aucune amélioration ; or, comme MM. Lœper, Bergeron et Vahram, à de bien rares exceptions près, nous avons presque toujours obtenu d'excellents résultats. Les ulcérations se cicatrisent rapidement, les phénomènes douloureux, aussi bien pour les céphalées, que pour les névrites périphériques, et les douleurs articulaires, s'amendent, en général, dès les premières injections.

Nous avons étudié la tension artérielle chez quelques-uns de nos malades, avant et après les injections, en nous servant de l'appareil de Pachon, les résultats que nous avons obtenus ne présentent rien de bien caractéristique, et, leur variabilité ne permet de tirer aucune conclusion. Une seule malade (ob. 32) nous a permis de constater un abaissement progressif et très net de la pression artérielle. Il s'agissait d'une hémiplégie chez une hypertendue présentant une grosse quantité d'albumine dans les urines. Sous l'influence du traitement, la pression qui était de 13 et 17 est passée à 8 et 14, tandis que l'albumine disparaissait presque entièrement des urines.

---

1. André Bergeron et Camille Jouffray, *la Réactivation de la réaction de Wassermann au moyen des injections de soufre-mercure* (*Presse médicale*, 26 avril 1917).

La réaction de Bordet-Wassermann faite, systématiquement, chez tous nos malades nous a permis de dépister des pleurésies syphilitiques. Nous croyons intéressant de donner en ce qui les concerne des observations un peu plus détaillées, accompagnées de leurs feuilles de température. Ces malades, en effet, ne présentaient, cliniquement, aucun signe de syphilis et l'épanchement pleurétique de chacunes d'elles, n'était pas suffisant pour justifier une ponction. Toutes avaient de la fièvre, et l'une d'elles en particulier, était dans un état qui donnait les plus vives inquiétudes. Pour chacune d'elles l'abaissement de la température, et la résorption du liquide ont coïncidé avec le début du traitement sulfo-hydrargyrique. S'agissait-il vraiment de pleurésies syphilitiques ou de tuberculose associées à la syphilis ? Le traitement anti-syphilitique n'a-t-il fait que modifier, favorablement, le terrain syphilitique sur lequel s'était greffée la tuberculose ? Il nous sera permis d'en douter ; d'autant plus que nous possédons aussi l'observation d'une malade que nous avons soignée pour pleurésie syphilitique (W++++) au moyen d'injections de néo-salvarsan, et, que cette femme étant venue mourir deux ans plus tard dans le service de méningite cérébro-spinale il nous a été permis de faire son autopsie, opération qui nous a permis de nous rendre compte qu'il n'existait aucune trace de tuberculose pulmonaire ou pleurale.

Nous devons encore appeler l'attention sur une

observation de tabès très amélioré par les injections de soufre-mercure.

Stodel, puis, Joltrain avaient, eux aussi, noté des améliorations inespérées dans des cas semblables traités par le mercure colloïdal. Dans le cas qui nous occupe (ob. XLVIII), il s'agit d'un homme de quarante-trois ans, réformé pour « tabès spasmodique ». Sa démarche était presque chancelante et il lui était impossible de rester debout les yeux fermés. Actuellement, après traitement, il marche normalement, et a repris son rude métier de relieur. Dès le début, nous lui avons fait, pendant deux mois consécutifs, une injection intraveineuse quotidienne de 2 centimètres cubes de soufre-mercure. Ces injections furent très bien supportées, sans aucune espèce d'accident. Nous avons pu, ainsi, mener à bien un traitement intensif et suivi, sans être arrêté par aucun trouble et obtenir un résultat qui nous aurait, sans doute, échappé avec un autre composé mercuriel ou arsenical ; ce dernier, surtout, étant de l'avis général, tout à fait contre-indiqué dans les cas de syphilis nerveuse.

Nous devons, enfin, signaler que, sans ordonner à nos malades des soins spéciaux, autres que ceux de la plus élémentaire hygiène, nous n'avons jamais constaté la moindre salivation, fait que l'on trouve déjà noté dans le *Dictionnaire de Chimie* édité par Lacombe en 1766. Cette salivation que l'on n'obtenait pas était, pourtant, recherchée à cette époque. L'æthiops était, alors, rejeté par nombre de médecins pour cette raison ;

Nous n'avons jamais observé aucune contre-indication.

Quant à la technique du traitement, nous n'en dirons que quelques mots seulement. Le soufre-mercure n'a, certes, pas la prétention de stériliser la syphilis d'emblée. Il permet d'appliquer un traitement intensif très actif sans craindre d'intoxiquer le malade. Il pourra, suivant les besoins et les circonstances, consister en séries de piqûres quotidiennes intraveineuses ou intramusculaires qui faites, sous le contrôle de la réaction de Bordet-Wassermann et des résultats cliniques, seront plus ou moins rapprochées.

Comme dans tout traitement anti-syphilitique, il vaudra mieux pécher par excès que par insuffisance, et même en dehors de tout réveil de la maladie ne pas interrompre le traitement avant les délais classiques, cela d'autant mieux qu'il ne provoque, en général, aucune fatigue.

## VI

## OBSERVATIONS (résumées)

Observation I. — M..., 62 ans ; Crises gastriques du tabès, céphalée, vertiges, vomissements, Albumine = o. *Wassermann ultra-positif* le 19 février, 5 injections intramusculaires de soufre-mercure de 1 cc. 5 ; = 5 de 2 cc. une chaque jour pendant 10 jours. *Wassermann négatif* le 11 mars avec au point de vue clinique une grosse amélioration : disparition de la céphalée, des vertiges, et des vomissements.

Obs. II. — F..., 38 ans. Femme passée de chirurgie en médecine pour anémie post-opératoire. Curettage après fausse couche : *W*++ le 5 février 1916 ; 5 injections de soufre-mercure de 1 cc. : *W*++++ le 19 février 1916 ; 5 injections intraveineuses de o cc. 5 à 1 cc. *W*+++ le 8 avril 1916 ; 1 injection intramusculaire de 2 cc. chaque jour pendant 12 jours. *W. négatif* le 20 mai 1916 : aucun traitement pendant 5 mois. *W. négatif* le 14 octobre 1916. *W*+++ le 19 novembre 1916 et apparition depuis quelque temps d'une céphalée légère : on fait 10 injections intramusculaires de 2 cc. de soufre-mercure, une tous les deux jours. *W. négatif* le 19 janvier 1917 et disparition de la céphalée.

Obs. III. — B..., 58 ans. Tabès, céphalée, douleur gas-

trique. Argyll. Abolition des réflexes. *W*++++ le 28 février ; 3 injections intramusculaires de 1 cc. 5 puis 4 de 2 cc. une chaque jour. *W. négatif* le 11 mars. Amélioration très nette.

Obs. IV. — Ulcération de la commissure labiale gauche, paralysie faciale ancienne. *W. positif* à l'institut Pasteur au début de février ; 24 injections intramusculaires de 1 cc. de soufre mercure : *W. négatif* le 15 avril. Cicatrisation rapide.

Obs. V. — J..., 36 ans. Femme soignée dans le service en 1914 pour paraplégie. Guérie par le cyanure de mercure en injections intraveineuses. Le 8 avril 1916 : *W*++++ ; du 8 au 21 avril : 13 injections intraveineuses de 2 cc. de soufre mercure, légère réaction bien supportée ; le 29 avril : *W. négatif.*

Obs. VI. — Mme L..., 49 ans. Mari mort dans le service d'endocardite ulcéro-végétante (W++++++) le 3 août. *Antécédents Personnels* : En 1912, cécité subite de l'œil gauche. Consultation d'un oculiste qui attribue cet accident à l'albuminurie. Un médecin consulté 15 jours plus tard fait faire le W. à Pasteur. Il est négatif. Il ordonne, quand même, de l'iodure. A la mort du mari on fait venir Mme L. pour l'examiner et faire son Wassermann : 24 août : *Wassermann*++++ ; 30 piqûres de biiodure de mercure puis 20 injections intramusculaires de 1 cc. de soufre-mercure. 25 mars : *W. négatif.* 2 sept. 1916 : *W*+ ; 10 piqûres intramusculaires de 2 cc. de soufre-mercure. 7 oct. : *W. négatif.*

Obs. VII. — T..., 36 ans. Femme amenée dans le service, après être restée chez elle 36 heures sans connaissance. Albuminurie légère. Argyll. Réflexes rotulien et cutané plantaire

normaux. Céphalée. 25 mars : *W*++++; 6 injections intramusculaires de soufre-mercure. 15 avril : *W*++++; 10 injections intramusculaires de 2 cc. 20 mai : *W. négatif*: Etat excellent. 5 août : *W*+++. 10 piqûres intramusculaires de 2 cc. 30 sept. : *W. négatif*. 19 nov. 1916 : *W. négatif*. 12 janv. 1917. : *W. négatif*. 16 février : *W. négatif*.

Obs. VIII. — V... Jul., 16 ans : Tuberculeuse. Strabisme. Cicatrices labiales. 23 avril : *W*+++ ; 8 piqûres de 2 cc. 20 mai : *W. négatif*.

Obs. IX. — L..., 60 ans. Emphysémateux, plaques de leucoplasie buccale. Angoisse cardiaque. Pas de lésions valvulaires. 29 avril : *W*+++ ; 8 piqûres de 1 cc. 20 mai : *W. négatif*. Les angoisses ont disparu.

Obs. X. — B..., 39 ans. Laryngite chronique. Tuberculose. 12 avril : *W*+++ ; 9 piqûres de 2 cc. 20 mai : *W. négatif*. Malgré l'ancienneté des lésions la malade parle mieux.

Obs. XI. — B..., 50 ans. Céphalée. Plaie du dos du pied droit ne cicatrisant pas. 4 nov. : *W*++++ ; 15 piqûres de 2 cc. de soufre-mercure (2 par semaine). 19 avril : *W. négatif*. Rétablissement complet.

Obs. XII. — Ch..., 38 ans. Kératite droite. Ascite à l'âge de 5 ans, réglée à 35 ans : asthénie. 8 avril : *W*+++ ; 14 injections intraveineuses (réaction assez vive : frissons, céphalée). 20 mai : *W. négatif* : Bon état : six nouvelles injections. 8 juillet : *W. négatif*. 16 sept. : *W. négatif*. 19 nov. : *W. négatif*. 14 février : *W. négatif*.

Obs. XIII. — H..., 42 ans. Large ulcération de la face antéro-externe de la jambe droite, rebelle à tout traitement :

le 12 avril. *W*+ ; 12 injections intramusculaires de soufre-mercure. Cicatrisation progressive, complète le 1er mai. 10 juin : *W. négatif.*

Obs. XIV. — J... M. L., 38 ans. Pyopneumothorax. Ictère, gros foie. Mari P. G. à Villejuif. 15 avril : *W*++ ; 12 injections intramusculaires de 0 cc. 5 à 2 cc. 20 mai : *W*+++ ; 2 nouvelles injections intramusculaires de 2 cc. 10 juin : *W. négatif.* Part en convalescence.

Obs. XV. — Br..., 58 ans. Laryngite chronique. Hypertrophie de l'extrémité inférieure du fémur gauche, *11 décembre 1915* : *W.* +++++ ; 43 injections intra-musculaires de biiodure de mercure. 1er avril 1916 : *W.* +++++ ; 12 piqûres intramusculaires de 2 cc. de soufre-mercure ; 20 mai : W. +++ ; 10 piqûres de soufre-mercure : 8 juillet *W.* +++ ; 12 nouvelles piqûres de soufre-mercure. 2 sept. : *W. négatif.* Grosse amélioration, repos. 11 nov. 1916 : W. + ; 10 injections intramusculaires puis nouveau repos : 19 janvier 1917 : *W. négatif.* Bon état général.

Obs. XVI. — M... de T. 52 ans : Glycosurie : 20 grammes de sucre par litre : 12 février : *W.* +++++ ; 12 injections de 2 cc. de soufre-mercure à raison de 2 par semaines. 3 juin : *W. négatif.* Une nouvelle analyse des urines est faite : 2 gr. de sucre par litre. Etat général bien meilleur.

Obs. XVII. — Cl..., 38 ans. Céphalée, chute de cheveux. Aucun autre signe. 6 mai : W + ; 10 piqûres de 2 cc. 10 juin ; *W. négatif.* Sort complètement guérie.

Obs. XVIII. — V..., 33 ans. Vertiges, douleurs dans les membres inférieurs, pas de signes de spécificité. 25 mars :

*W.* ++++ ; 12 piqûres de 2 cc. de soufre-mercure, 20 mai : *W.* +. Grande amélioration. 10 nouvelles piqûres. 8 juillet : *W. négatif.* Guérison.

Obs. XIX. — A..., 21 ans. Coliques hépatiques avec ictère. Aucun signe de syphilis. 22 juillet : *W.* + ; 3 injections intramusculaires de 2 cc. 29 juillet : *W. négatif.* Sort sur sa demande guérie. 9 sept. *W. négatif.*

Obs. XX. — B..., 65 ans. Néphrite chronique. Albuminurie très marquée, 3 juillet : W. ++ ; 5 injections consécutives intraveineuse de 0 cc. 5 à 1 cc. 15 juillet : *W. négatif.* Grosse diminution de l'albuminurie.

Obs. XXI. — D..., 36 ans. Maladie mitrale. Hémiplégie droite ancienne. Ancienne malade venue à l'hôpital en juin 1916 pour crise d'asystolie. A un premier passage à l'hôpital fin 1915 le Wassermann a été fait et trouvé positif. A reçu 50 piqûres de biiodure de mercure. 17 juin : W. +++++ ; 8 piqûres intramusculaires de 1 cc. ; 3 juillet : W. +++ ; 4 nouvelles piqûres de 1 cc. 22 juillet : W. +++++ ; 10 injections *intraveineuses* de 0 cc. 5 très bien supportées, pas de réactions. 2 sept. : W. + seulement.

Obs. XXII. — T..., 27 ans. Syphilis secondaire. 8 juillet : W. +++ ; 7 injections intra-veineuses de soufre-mercure de 1 cc. à 2 cc. ; frisson au début. Disparition rapide de l'éruption, des plaques muqueuses et de la céphalée. 15 juillet. W. *négatif* : 22 juillet : W. *négatif.* 5 août : W. négatif. 1 série de 12 injections intra-veineuses de 1 cc.

21 octobre : W. *négatif.* Bon état général, aucune manifestation syphilitique. Malade qui n'a pas été revue.

Obs. XXIII. — H..., 33 ans. Aortite constatée à la radiographie, néoplasme du petit bassin avec ascite. 3 juillet : W. *négatif*. 2 piqûres de soufre-mercure pour réactivation ; 8 juillet : W. *négatif*. 26 août : W. +++ ; 10 piqûres de 1 cc. 5 de soufre-mercure. 16 sept. : W. *négatif*.

11 nov. : W. *négatif*. Nous n'avons constaté aucune influence sur l'évolution du néoplasme.

Obs. XXIV. — T..., 52 ans. Péricardite. θ : 38,5. Rien autre à l'examen de plus attentif. W. ++++ le 22 juillet ; 3 injections de soufre-mercure de 2 cc. intramusculaires, 5 injections intra-veineuses de 0 cc. 2 à 1 cc. très bien supportées. La température baisse, les frottements disparaissent 5 août ; W. +++++ ; 8 nouvelles injections intraveineuses de 1 cc. 19 août : W. *négatif*. Guérison. 2 sept. : W. *négatif*.

Obs. XXV. — G..., 30 ans. Coliques néphrétiques. Aucun signe de spécificité, 22 juillet 1916 : W. + ; 3 injections intraveineuses, deux de 0 cc. 5 une de 1 cc. 29 juillet : W. *négatif*. 5 août : W. *négatif*.

Obs. XXVI. — M..., 38 ans. Céphalée tenace depuis plusieurs mois ; aucun signe de syphilis, pas d'albumine.

29 juillet. : W. ++++ ; 10 injections intramusculaires de 2 cc. 19 août : W. *négatif*. Disparition de la céphalée.

Obs. XXVII. — C..., 29 ans, jeune femme atteinte de pelade, bonne dentition. Divers liniments n'empêchent pas la plaque de s'étendre. 17 juin : W. ++ ; 12 injections intramusculaires de 2 cc. de soufre-mercure. 28 juillet : W. *négatif*. La plaque ne s'agrandit plus.

Obs. XXVIII. — G... fem. Lar., 45 ans. Néphrites, troubles

oculaires, 1 fausse couche. Albuminurie 3 gr. à l'Esbach. 5 août : W. +++. Régime déchloruré. 12 injections intraveineuse de 0 cc. 5 à 2 cc. très bien supportées. Amélioration, l'albumine diminue. 26 août : W. ++++ ; 10 nouvelles injections. 14 oct. : W. ++ ; 28 oct. : W. *négatif*. 11 nov. : W. *négatif*. Troubles de la vue moins accentués. Trace d'albumine seulement.

Obs. XXIX. — M..., 27 ans. Chancre de la petite lèvre gauche. Œdème des membres inférieurs. 5 août W +++++ ; 8 injections intraveineuses de 1 cc. de soufre-mercure. Cicatrisation rapide du chancre. Disparition de l'œdème. 19 août : W. *négatif*. 26 août : W. *négatif*.

Obs. XXX. — G..., 17 ans : Jeune fille entrée dans le service pour grippe. Le Wassermann fait systématiquement, comme pour tous les entrants, est positif : *5 août* : W +++ ; refait le 12 août : W +++, ne présente uniquement que de l'anomalie dentaire. 14 injections intramusculaires de 1 cc. de soufre-mercure. 30 sept : une nouvelle série de 10 piqûres. 28 oct. : W. *négatif*.

Obs. XXXI. — V..., 56 ans. Crises gastriques du Tabès. Vomissement. 26 août : W. *négatif* dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Réactivée par 5 piqûres de 1 cc. de soufre-mercure intraveineux. En même temps arrêt des vomissements et état général meilleur. 2 sep. : W +++ ; 10 nouvelles injections intraveineuses bien supportées. Amélioration de plus en plus nette. 30 sept. 1916. : W+++ ; nouvelle série de 10 injections intraveineuses. 14 octobre : W. *négatif*. 2 décembre : W. *négatif*. 12 janvier : W. *négatif*.

Obs. XXXII. — B..., 35 ans. Femme entrant dans le service pour hémiplégie gauche. Pas d'affection du cœur. Rien dans les antécédents ni à l'examen clinique qui puisse révéler la syphilis. 3 semaines auparavant seulement sensation d'engourdissement dans tout le côté gauche du corps. Le 4 oct. au matin hémiplégie gauche persistante, 4 gr. d'albuminurie à l'Esbach. Pression élevée, 27 et 13 au Pachon. Le 7 oct. : W. *négatif dans le sang* ++++ *dans le liq. céphalo-rachidien.* 12 piqûres de soufre-mercure, la pression tomba progressivement, elle est : 22 et 12 le 11 octobre ; 19-11 le 14 oct : 14-8 ; le 2 novembre ; l'état général est bien meilleur. Le 11 novembre. W + dans le liq. céph. rach. Amélioration continue ; des vomissements réapparaissent. 10 piqûres. 9 décembre. W. négatif dans le liquide céphalo-rachidien, a toujours été négatif dans le sang.

Obs. XXXIII. — G..., 51 ans malade, a qui l'on a fait dans un hôpital un appareil plâtré pour tumeur blanche du coude gauche. Vient dans le service pour albuminurie légère que rien n'explique Le 20 sept. W ++++ ; 12 injections intramusculaires de 1 cc. 11 nov. W +. La malade gênée par son plâtre l'a enlevé d'elle-même dès le début d'octobre.

Sous l'influence des piqûres les douleurs disparaissent du coude malade. Une radio faite à ce moment ne montre aucune lésion osseuse. 10 nouvelles piqûres. Disparition de l'albumine et des douleurs. 9 déc. : W. *négatif.*

Obs. XXXIV. — M..., 30 ans. Albuminurie. 4 gr. à l'Esbach. Bronchite.

7 oct. W. *négatif suspect* ; 3 piqûres de 1 cc. pour réactivation. 4 nov. W +++ ; 8 piqûres de 1 cc. 19 nov. W. *négatif.* Albumine 1 gr. à l'Esbach.

Obs. XXXV. — M..., 31 ans. Céphalée intense, phénomènes méningés. L'examen cystologique du liq. céph. rach. ne donne aucune indication. Angine. Ulcération du col de l'utérus (chancre). 14 oct. W +++++ ; 10 injections intraveineuses de 1 cc. 5 de soufre-mercure. Disparition de l'angine, de la céphalée, cicatrisation de l'ulcération. 3 nov. W +++++ ; 10 injections intraveineuses de 2 cc. 9 déc. W +++++ état général excellent, aucun malaise, 3 février W +++++. Nous faisons 4 injections de néo-salvarsan qui n'ont pas eu plus de succès sur la disparition du W. puisque 17 mars : W +++++.

Obs. XXXVI. — A..., 26 ans. Pleurésie droite, aucun signe de syphilis. 21 oct. W +++ ; 12 injections intraveineuses de 2cc. Résorption rapide de l'épanchement.

*4 nov.* W ++ ; 11 nov. W. *négatif.* 19 nov. W. *négatif.*

Obs. XXXVII. — M..., 60 ans, néphrite chronique. 1 gr. 45 d'albumine par litre. 28 oct. W ++ ; 7 piqûres de 2 cc. intramusculaires. 19 nov. : W. *négatif.* Traces d'albumine dans les urines devenues plus abondantes.

Obs. XXXVIII. — R... f. B. périphlébite du membre inf. gauche, Albuminurie 3 gr. à l'Esbach. 3 fausses-couches : 19 nov. : W +++. Immobilisation du m. inf. gauche dans une gouttière ; 10 injections intramusculaires de 2 cc. Amélioration rapide et guérison. 9 décembre ; W. *négatif* : traces d'albumine.

Obs. XXXIX. — M..., f. V. 35 ans. Paralysie. Abolition des réflexes. 23 nov. : W + liq. céph. rach. W + dans le

sang; 10 piqûres de 2 cc. intramusculaires. 9 déc. : W. *négatif*. La malade marche.

Obs. XL. — R..., 22 ans. Albuminurie. A l'Esbach 2 grammes d'albumine. Aucun signe de syphilis. *2 décembre.* W. +++++ 10 piqûres intra-musculaires de 2 cc. *29 décembre :* W. *négatif*. 0 gr. 50 d'albumine à l'Esbach.

Obs. XLI. — R..., 25 ans. Infiltration du sommet droit; quelques bacilles de Koch dans les crachats. 29 décembre. W. ++; 8 piqûres de soufre-mercure de 2 cc. 5 janvier W. +. Grosse amélioration de l'état général. 12 janvier: W *négatif*.

Obs. XLII. — Mme M..., 35 ans, femme dont le mari est réformé pour tabès dorsal spasmodique. 1 enfant de 15 ans mort à la suite d'une hémiplégie, 2 autres enfants avec W. +. 5 janvier: W. *suspect;* 3 piqûres de 2 cc. pour la réactivation. 19 janvier : W ++ ; 10 piqûres de 2 cc. 2 mars : W. *négatif*.

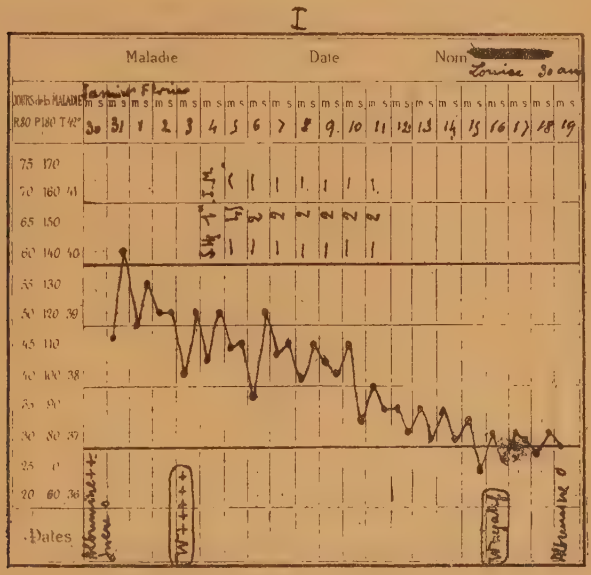
Obs. XLIII. — Ver, F. R..., 58 ans. Crises d'asthme, accès de suffocation nocturnes. 4 février : W. ++; 7 piqûres de 2 cc. 16 février : W. *négatif*. Suppression des crises dès la 5e piqûre.

Obs. XLIV. — Feuille de température. I. — C..., 30 ans Pléurésie séro-fibrineuse droite abondante rapidement résorbée sous l'influence du traitement. 3 février : W. +++++ : 8 piqûres intramusculaires de 1 à 2 cc. ; baisse progressive de la température. 16 février : W. négatif.

Obs. XLV. — F. S..., 25 ans, tuberculose et syphilis.

*Antécédents personnels.* — Bien portante jusqu'en fin janvier 1915. A cette époque la malade prétend avoir fait une chute ; point douloureux dans le dos et les jours suit

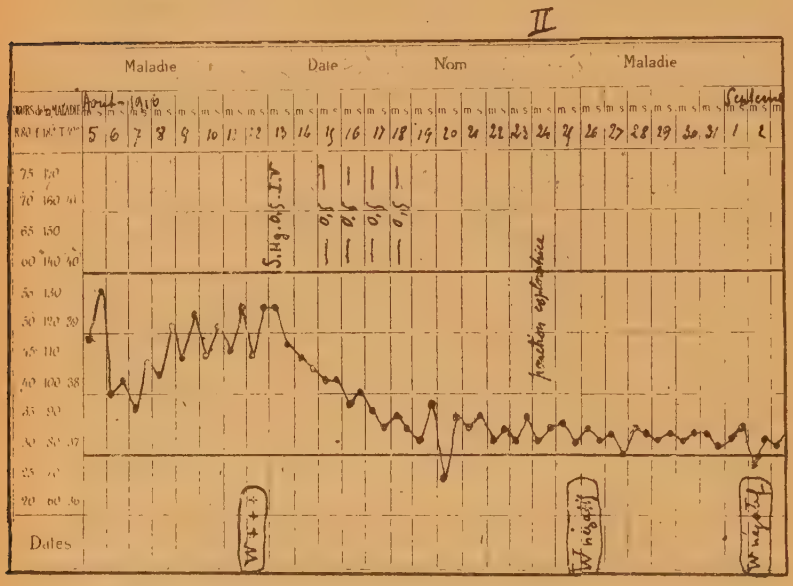
vants 5 ou 6 petites hémoptysies. Depuis tousse, transpire la nuit, maigrit. Fin décembre 1915 : Crachats sanguinolents, soignée comme tuberculose au dispensaire Léon Bourgeois. Commence à cette époque une grossesse.




Courbe I, de l'observation XLIV.

Août 1916, fatigue plus accentuée, le 4 août à 10 heures du matin en plein travail, crise d'étouffement ; point de côté violent sous le mamelon gauche, fièvre, frissons. Entre dans le service le 5 août. Enceinte de 8 mois ; abattement très marqué. Température aux environs de 39°. Gros souffle pneumonique dans l'aisselle gauche. Aucun signe de syphilis. Du 5 au 10 août, la température reste aux environs de 39, le souffle persiste. Le 10 août le souffle prend un timbre amphorique. Auscultation, palpation et percussion révèlent des signes nets de cavernes au niveau de la pointe de l'omoplate gauche et jusque dans l'aisselle. 10, 11, 12 août : tem-

pérature 39°. Etat général mauvais. 12 août, résultat du Wassermann qui est positif (W. +++). On fait immédiatement 0 cc. 5 de soufre-mercure intraveineux. On renouvelle cette injection les 15, 16, 17 et 18. Une véritable transformation se produit, la température baisse, la dyspnée disparaît et l'état général s'améliore de façon étonnante.

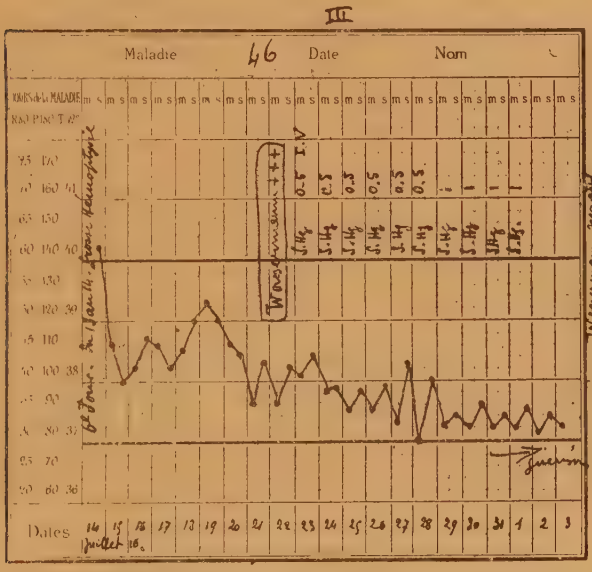



Courbe II, de l'observation XLV.

23 août : état général très bon, légère dyspnée et matité à la base hauche ; 24 août : ponction exploratrice qui révéla la présence d'un peu de liquide qui se résorba facilement

25 août. W. *négatif*. 2 septembre : W. *négatif*. Etat très bon. Température normale. 17 septembre. Etat général très bon. Accouchement normal d'une fille bien conformée. 30 septembre : W. + ; 10 piqûres intraveineuses de 0 cc. 5. 28 octobre : W. négatif.

Obs. XLVI. — L... F. J., 19 ans · 1° hémoptysie, 2° vomique fétide ; 3° signes cavitaires à droite. Wassermann +++ *le 22 juillet ;* 10 injections intra-veineuses de soufre colloïdal, baisse progressive de la température, amélioration rapide. 5 août. *Wassermann négatif*, repos. 12 août : W +++++.

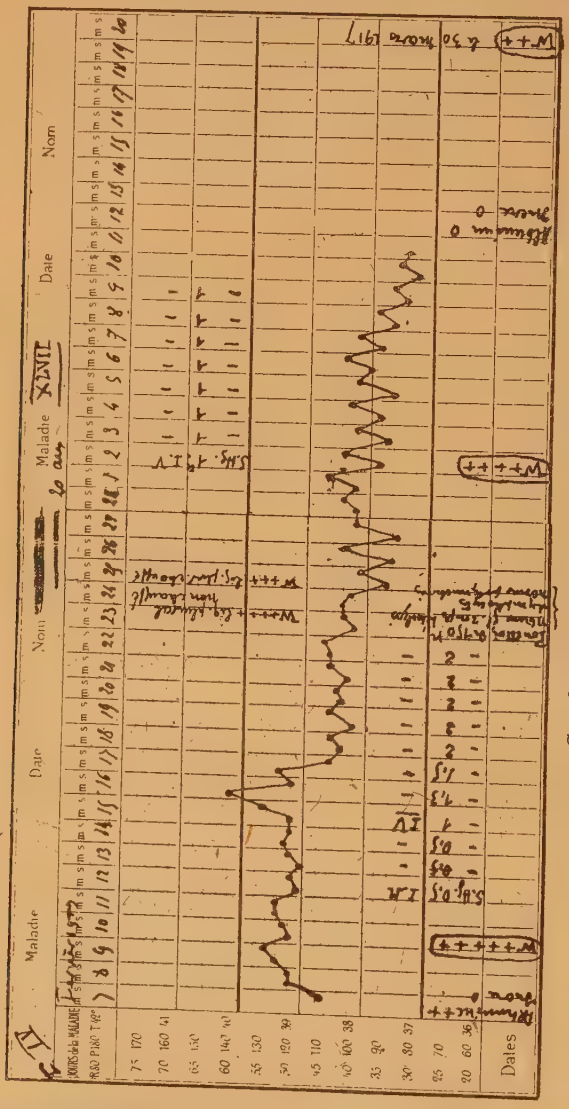



Courbe III, de l'observation XLVI.

du 12 au 20 août, 7 injections intraveineuses de 1 cc. 26 août : W. *négatif*. La malade part en convalescence. 16 novembre : W. *négatif*. Température normale, expectoration tarie. Etat général excellent, seule subsiste, obscurité respiratoire à droite.

Obs. XLVII. — An..., 20 ans. Deux jours avant son entrée un médecin diagnostique en ville une pleurésie et envoie la malade pour thoracenthèse. Signes nets d'épan-

chement moyen à gauche. Etat général mauvais, œdème



Courbe IV, de l'observation XLVII.

des membres inférieurs : T. 39°. Albumine dans les urines. *Wassermann* +++++ le 10 février. 0 cc. 5 en injection intramusculaire les 12, 13, 14, pas d'amélioration ; le 15 injec-

tion intraveineuse de 1 cc. d'emblée, réaction assez forte point de départ d'une défervescence marquée ; le 16 on injecte 1 cc. 3 ; le 17, 1 c. 5, les 18, 19, 20, 21, 22, 2 cc. Baisse de température, état général bien meilleur, le 23 février, ponction de 1 50cc. de liquide : W. ++++ dans le liquide pleural. Résorption progressive du liquide. Albumine : 0. Le 2 mars W. ++++ ; 8 nouvelles injections intraveineuses de 1 cc. Dès le 10, la température est difficilement à la normale. *Le 30 mars:* W. ++. Guérison complète, part en convalescence.

Obs. XLVIII. — Mal..., 43 ans. Réformé pour tabès. Fille de 15 ans (W. ++++ dans le liquide céphalo-rachidien), morte hémiplégique à l'hôpital Boucicaut. Autopsie : hémorragie cérébrale. Un fils de 12 ans. W. +++++. Grandes difficultés à marcher incoordination des mouvements. Station debout impossible les yeux fermés. 15 mars : W. +++. Pendant deux mois chaque jour injection intraveineuse de 2 cc. réaction nulle. Amélioration très grande. Etat général meilleur. Marche plus assurée. Depuis a été traité régulièrement par le soufre-mercure. Revu dernièrement : va très bien, a repris son métier ; ne se plaint d'aucun trouble.

## CONCLUSIONS

Expérimentalement : 1° Le soufre-mercure colloïdal n'est toxique qu'à des doses excessivement élevées, fort éloignées des doses thérapeutiques.

2° L'injection intraveineuse d'une haute dose provoque : *a*) un abaissement immédiat de la pression artérielle ; *b*) une action cardiotonique secondaire ;

3° Cet abaissement de pression manque si l'animal a reçu, auparavant, une faible dose en injection intraveineuse (tachyphylaxie) ;

4° L'étude de l'action du médicament sur les autres appareils ne présente rien de bien particulier à signaler. Seule la sécrétion biliaire est augmentée ;

Cliniquement : 1° Même à dose élevée le soufre-mercure colloïdal est fort bien toléré.

2° Même chez les sujets prédisposés, il ne provoque pas de stomatite ; aucune contre-indication n'est signalée ;

3° En injections intraveineuses, il agit plus rapidement ; à haute dose d'emblée il provoque une réaction à laquelle on échappe en débutant par une dose faible et en augmentant progressivement ;

4° En injections intramusculaires son action est

moins rapide ; il ne provoque ni douleur, ni nodosité :

5° Son action est « particulièrement marquée dans les déterminations muqueuses rebelles, dans les lésions cornéennes, dans les leucoplasies, les artérites, les lésions rénales syphilitiques » et le rhumatisme chronique ;

6° Son efficacité est aussi « démontrée par la biologie, puisque la réaction de Wassermann s'atténue et disparaît dans la grande majorité des cas » ;

7° Il offre un moyen de « réactivation » rapide, sans aucun inconvénient, toutes les fois que l'on a des doutes sur l'origine syphilitique d'une affection présentant une réaction de Wassermann peu ou non positive ;

8° C'est un agent thérapeutique, *très actif*, à recommander ; spécialement, aux malades qui supportent mal les arsenicaux ou le mercure sous la forme ordinaire.

Vu : le président de la thèse,
LETULLE

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. POINCARÉ

# BIBLIOGRAPHIE

*Astruc.* — Traité des maladies vénériennes. Cavelier, 1754.

*Bergeron et Jouffray.* — Réactivation de la réaction de Wassermann au moyen des injections de soufre-mercure (Presse méd., 26 avril 1917).

*Chauveau.* — Sur l'emploi de l'or colloïdal dans les septicémies. Thèse de Paris, 1918.

*Duplan.* — Les colloïdes et la colloïdothérapie (Rev. int. méd. et chir., 1917, n° 4).

*Gaucher.* — Ann. mal. vén., déc. 1919.

*Joltrain.* — Thérapeutique colloïdale (Ann. mal. vén., janv. 1910).

*Lemery.* — « Cours de Chimie », 1756, chez d'Houry.

*Lœper, Bergeron, Vahram.* — Syphilis et rhumatismes, la médication sulfo-hydragyrique (Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1916, 3e s. (32e année), p. 1091 et Progrès méd., 1916, n° 14).

— L'association du soufre et du mercure dans le traitement de la syphilis (Com. Soc. méd des Hôp. Séance, 26 janv. 1917 et Progrès méd., 1917, n° 4).

*Stodel.* — Des colloïdes en biologie et en thérapeutique. Le mercure colloïdal électrique. Thèse de Paris, 1908.

*Valiadis.* — Réactivation de la réaction de Wassermann. Thèse de Paris, 1917.

Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine. Paris — 4302-19